

**JP57102863**

Publication Title:

**SPIROINDOLINONE AND ITS PREPARATION**

Abstract:

**NEW MATERIAL:** A spiroindolinone of formula I ( $R<1>$ - $R<3>$ ) are H, halogen, nitro, mercapto, carboxyl, lower alkyl which may bear substituents, lower alkoxy, lower alkylthio, amino or acyl, where at least one of these groups is other than H;  $R<4>$  is H, lower alkyl which may have substituents).

**EXAMPLE:** 6'-Methylspiro(cyclopropane-1,3'-[3H]indole)-2'-[1'H]-one.

**USE:** A medicine having a combination of high hypotensive and platelet inhibition activities. Further, it shows anti-inflammatory and analgesic activities and is used as a prophylactic or remedy for hypertension, thrombosis, cerebral apoplexy, low back pain or arthritis.

**PREPARATION:** The compound of formula II ( $R<1>'$ - $R<3>'$ ) are the same as  $R<1>$ - $R<3>$ ) is subjected to decarboxylation and, when necessary, introduction of substituents to produce the compound of formula I.

---

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑮ 特許出願公開

⑰ 公開特許公報 (A)

昭57-102863

⑯ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 209/96  
// A 61 K 31/40

識別記号  
ABN

府内整理番号  
7242-4C

⑯ 公開 昭和57年(1982)6月26日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 17 頁)

⑯ スピロインドリノン化合物およびその製造法

⑰ 特願 昭55-178282  
⑰ 出願 昭55(1980)12月16日  
⑰ 発明者 杉原弘貞  
大阪府三島郡島本町水無瀬2丁目2番5号604  
⑰ 発明者 川井清尚

長岡市下海印寺横山67番地  
⑰ 発明者 西川浩平  
京都市西京区大原野上里鳥見町  
5番地の19  
⑰ 出願人 武田薬品工業株式会社  
大阪市東区道修町2丁目27番地  
⑰ 代理人 弁理士 松居祥二

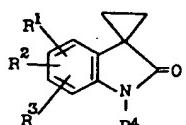
明細書

1. 発明の名称

スピロインドリノン化合物およびその製造法

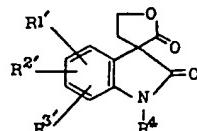
2. 特許請求の範囲

(1)、式

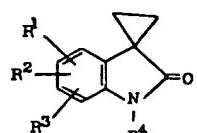


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、ニトロ基、メルカブト基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基もしくはアシル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少くともひとつは水素以外の基である。R<sup>4</sup>は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す]で表わされるスピロインドリノン化合物。

(2)、式



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>と同様を有していてもよい低級アルキル基を示す]で表わされるスピロインドリノン化合物の製



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>と同様を有し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少くともひとつは水素以外の基である。R<sup>4</sup>は上記と同意義を有する]で表わされるスピロインドリノン化合物の製

造法。

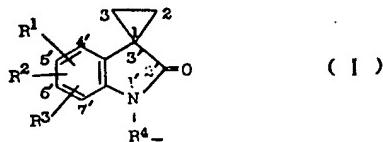
### 3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬として有用な新規スピロインドリノン化合物およびその製造法に関する。

従来、高血圧症、血栓症、脳卒中など循環器疾患の予防および治療法としては、降圧剤、血管拡張剤、利尿剤、血小板凝集阻止剤などの使用やこれららの薬剤の併用が行なわれており、種々の薬物が開発されている。しかしこれらの薬物の多くは、単独では充分治療効果をあげることが困難であつたり、長期間の連用によつて副作用が発現するなどの問題がある。

本発明は優れた降圧作用と血小板凝集阻止作用とを併せ有する新規スピロインドリノン化合物を提供するものである。

すなわち、本発明は式



*tert*-ブトキシ)が、低級アルキルチオ基としては、たとえばC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソアロビルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ)がそれぞれあげられる。

上記低級アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基は1-3個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえば水酸基、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、カルバモイル基、モノまたはジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル)、ピベリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、アミノ基、モノまたはジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基(例、ジエチルアミノ、メチルアミノ)、C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)などがあげられる。

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、ニトロ基、メルカプト基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基もしくはアシル基を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち少くともひとつは水素以外の基である。R<sup>4</sup>は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す]で表わされる新規スピロインドリノン化合物およびその製造法に関する。

上記式( I )に於し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示されるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示される低級アルキル基としては、たとえば炭素数1-6(C<sub>1-6</sub>)のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソアロビル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル)が、低級アルコキシ基としては、たとえばC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、

*tert*-ブトキシ)が、低級アルキルチオ基としては、たとえばC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソアロビルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ)が、低級アルコキシ基としては、たとえばC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソアロビルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ)、C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)などがあげられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>で示される置換基を有していてもよいアシル基におけるアシル基としては、たとえば低級アルカノイル、ベンゾイル、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、ハロゲンスルホニル、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニルなどがあげられる。

かかる低級アルカノイル基としては、たとえばC<sub>2-6</sub>アルカノイル基(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソノリル)があげられ、これらのアルカノイル基

は任意の位置に水酸基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）、C<sub>1-4</sub>スルフイニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、ハロゲン（例、クロロ、ブロモ）などの置換基を有していてもよい。

ベンゾイル基もたとえばC<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチル）、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素）、C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、カルバモイル基などの置換基を有していてもよく、かかる置換基を有するベンゾイル基としては、たとえばp-トルニル、2-メトキシベンゾイル、p-クロロベンゾイル、p-アセチルアミノベンゾイルなどがあげられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、たとえばC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基（例、メトキシ

カルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル）があげられ、かかるアルコキシカルボニル基は、たとえば水酸基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）などの置換基を有していてもよい。

カルバモイル基は、たとえばC<sub>1-4</sub>アルキル基でモノまたはジ置換されてもよく、かかるモノまたはジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基としてはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ブロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどがあげられる。

スルファモイル基は、たとえばC<sub>1-4</sub>アルキル基、ヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基などでモノまたはジ置換されてもよく、かかるモノまたはジC<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基としてはメチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルが例示され、モノまたはジヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルスルファモイル基としては2-ヒドロキシエ

チルスルファモイル、ジ-(2-ヒドロキシエチル)スルファモイルなどが例示される。また置換スルファモイル基はそのN原子を含む5員環または6員環を形成していてもよく、その輪にはさらにO原子やN原子が含有されていてもよい。かかる環状化した置換スルファモイル基の例としては、1-ピロリジニルスルホニル、ピベリジノスルホニル、ピベラジニルスルホニル、モルホリノスルホニルなどがあげられる。

ハロゲンスルホニル基の例としては、クロロスルホニル、ブロモスルホニルがあげられ、低級アルキルスルホニル基としては、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ブロピルスルホニル、イソブロピルスルホニル）が、低級アルキルスルフィニル基としては、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ブロピルスルフィニル、イソブロピルスルフィニル）がそれぞれ例示される。これらのアルキルスルホニル基およびアルキルスルフィニル基は疎水性を有して

いてもよく、かかる置換基としては、たとえば水酸基、カルボキシル基、C<sub>2-4</sub>アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、アミノ基、C<sub>2-4</sub>アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ）、カルバモイル基、モノまたはジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基（例、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）などがあげられる。

前記式(1)におけるR<sup>4</sup>は水素または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示し、かかる低級アルキル基としては、たとえばC<sub>1-4</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル；ベンチル、ヘキシル、2-メチルベンチル、2-エチルブチル）があげられる。低級アルキル基の有する置換基としては、たとえば水酸基、エポキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アミノ基、フェニル基、ハロゲン（例、塩素、臭素など）などがあげられ、かかる低級アルコキシカルボニル基

としては、C<sub>1</sub>~6 アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソアプロポキシカルボニル）が例示される。

上記カルバモイル基は置換されていてもよく、かかる置換カルバモイル基としては、たとえばモノまたはジC<sub>1</sub>~4 アルキルカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、アロピルカルバモイル、イソアロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル）があげられる。アルキルカルバモイル基がさらに水酸基などで置換されて、たとえばN-ジ-（2-ヒドロキシエチル）カルバモイルなどを形成していてもよく、またアルキル部分がカルバモイル基のN原子とともに閉環して環状アルキルカルバモイル基を形成していてもよい。かかる環状アルキルカルバモイル基の具体例としては、1-ビロリジニルカルボニル、ビペリジノカルボニル、N-2-ヒドロキシエチルビペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニルなどがあげられる。

R<sup>4</sup>における低級アルキル基の置換分としての亜アミノ基もさらに置換されていてもよく、かかる置換アミノ基としては、たとえばモノまたはジC<sub>1</sub>~6 アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）や5員または6員の環状アミノ基（例、1-ピロリジニル、ビペリジノ）などがあげられる。

前アフェニル基も置換されていてもよく、かかるフェニル基の置換分としては、C<sub>1</sub>~4 アルキル基（例、メチル、エチル）、ハログン（例、塩素、フッ素）、C<sub>1</sub>~4 アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）、C<sub>2</sub>~4 アルカノイル基（例、アセチル）、C<sub>2</sub>~4 アルカノイルアミノ基（例、アセチルアミノ）などがあげられ、フェニル基はこれらの置換基を1~3個まで有していてもよい。

本発明のスピロインドリノン化合物（1）の例としては次の化合物があげられる。

5'-メチルスルホニルスピロ[シクロプロパン

-1, 3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オ  
ン

5'-アセチルスピロ[シクロプロパン-1, 3'  
-(3H)インドール]-2'(1'H)-オ  
ン

5'-アセチル-6'-アセチルアミノスピロ[シ  
クロプロパン-1, 3'-(3H)インドール]-  
2'(1'H)-オ  
ン

5'-アセチル-1'-メチルスピロ[シクロプロ  
パン-1, 3'-(3H)インドール]-2'(1'H)  
-オ  
ン

6'-トリフルオロメチルスピロ[シクロプロ  
パン-1, 3'-(3H)インドール]-2'(1'H)  
-オ  
ン

5'-アセチル-6'-メトキシスピロ[シクロブ  
ロパン-1, 3'-(3H)インドール]-2'(1'  
H)-オ  
ン

6'-アセチル-5'-アセチルアミノスピロ[シ  
クロプロパン-1, 3'-(3H)インドール]-  
2'(1'H)-オ  
ン

5'-アセチルスピロ[シクロプロパン-1, 3'  
-(3H)インドール]-2'(1'H)-オ  
ン

3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オ  
ン  
6'-アセチルアミノ-5'-プロピオニルスピロ  
[シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドール]  
-2'(1'H)-オ  
ン

6'-メチル-5'-メチルスルホニルスピロ[シ  
クロプロパン-1, 3'-(3H)インドール]-  
2'(1'H)-オ  
ン

5'-アセチル-6'-メチルスピロ[シクロプロ  
パン-1, 3'-(3H)インドール]-2'(1'H)  
-オ  
ン

6'-クロロ-5'-プロピオニルスピロ[シクロ  
プロパン-1, 3'-(3H)インドール]-2'(1'  
H)-オ  
ン

5'-アセチル-6'-アセチルアミノ-1'-メチ  
ルスピロ[シクロプロパン-1, 3'-(3H)イ  
ンドール]-2'(1'H)-オ  
ン

5'-アセチルアミノアセチル-1'-メチルスピ  
ロ[シクロプロパン-1, 3'-(3H)インドー  
ル]-2'(1'H)-オ  
ン

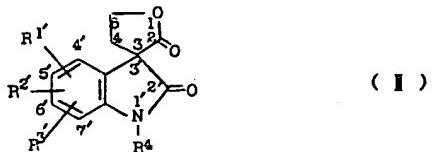
5'-アセチル-1'-メチル-6'-メトキシスピ

ロ[シクロプロパン-1,3'-[3H]インドール]-2'(1'H)-オーン

6'-アセチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-[3H]インドール]-2'(1'H)-オーン

5'-メトキシスピロ[シクロプロパン-1,3'-[3H]インドール]-2'(1'H)-オーン

本発明のスピロインドリノン類(Ⅰ)は、たとえは式

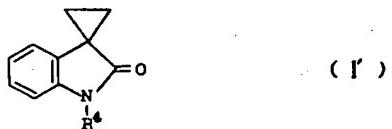


(式中、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>およびR<sup>3'</sup>は水素、ハロゲン、ニトロ基、メルカブト基、カルボキシル基または置換基を有していてよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基もしくはアシル基を示し、R<sup>4</sup>は前記と同意義を有する)で表わされる化合物を脱炭酸反応および必要に応じ置換基導入反応に付すことによつて製造される。

上記式(Ⅰ)におけるR<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>およびR<sup>3'</sup>で示され

反応させてもよい。反応容器内を不活性ガス(例、窒素、アルゴン)で置換することにより副反応が防止されて収率が向上する場合もある。本反応は通常適当な溶媒中で行われ、かかる溶媒としては反応を阻害しない限りどのようなものでもよいが、通常反応温度より沸点の高い溶媒(例、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホルアミド)を用いるのが好都合である。

原料化合物(Ⅰ)のR<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>およびR<sup>3'</sup>がすべて水素である場合、脱炭酸反応により式



(式中、R<sup>4</sup>は前記と同意義)で表わされる化合物が生成し、これを置換基導入反応に付すことによつて目的化合物(Ⅰ)が得られる。

置換基導入反応としては、目的とする置換基の種類に応じて自体公知の各種反応、たとえばアルキル化、ニトロ化、アシル化、ハロゲン化、クロ

る各基は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>としての対応する基と同様に例示される。化合物(Ⅱ)は新規骨格を有する化合物であり、スピロインドリノン類(Ⅰ)を製造するための極めて有用な中間体である。

脱炭酸反応は通常脱炭酸を促進する触媒の存在下に行われ、かかる触媒としては、たとえばアルカリ金属ハロゲン化物(例、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化カリウム、塩化カリウム、ヨウ化カリウム)、アルカリ土類ハロゲン化物(例、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、臭化マグネシウム)、第4級アンモニウム塩(例、テトラメチルアンモニウムプロマイド)、三級アミン(例、トリエチルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(D.B.U.))および三級アミン塩(例、トリエチルアミン塩酸塩)などが好都合に用いられる。反応温度としては、通常約100-200°C程度、とりわけ約140-160°C程度が好都合であるが、反応速度調節の目的でより高温または低温で

ロスルホニル化反応などがあげられる。

また、脱炭酸反応によつて得られる化合物(Ⅰ)のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される水素またはその他の置換基は、目的とする置換基の種類に応じて適当な自体公知の置換基導入反応、たとえば前述の各種反応やその他アルキル化(1-位)、加水分解、置換(例、アミノ化)反応、酸化、還元などの反応を組み合わせることによつて修飾あるいは変換することもできる。たとえば、R<sup>4</sup>が置換されていてもよいアルキル基である化合物(Ⅰ)は、R<sup>4</sup>が水素の化合物(Ⅱ)を導入しようとするアルキルのハロゲン化物と塩基(例、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなど)の存在下で反応させることによつても製造することができる。またR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>のいずれかがアルキルチオ基である化合物(Ⅰ)は、アルキルチオ基に対応する部分が水素である化合物(Ⅱ)をクロルスルホン酸でクロルスルホニル化後、還元反応(例えば、酢酸中亜鉛あるいは銅で還元する)によりメルカブト基に変換し、ついでアルギルハロ

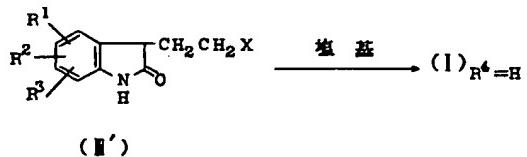
ゲン化物（例、ヨウ化メチル、ヨウ化ローブチル）あるいはジアルキル碘酸（例、ジメチル碘酸、ジエチル碘酸）などのアルキル化剤によつて塩基（例、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム）の存在下、適当な溶媒（例、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド）中でアルキル化することにより容易に製造することができる。かくして得られたアルキルチオ化合物（I）は、酸化剤（例、四クロロ過安息香酸、過酢酸などの有機過酸、過ヨウ素酸などの無機酸化剤、過酸化水素などの過酸化物など）で酸化することによつて容易にアルキルスルフィニル化合物（II）またはアルキルスルホニル化合物（III）に変換することができる。また置換基としてアルコキシカルボニル基を含む化合物（I）を適当な溶媒（例、含水メタノール、エタノール等）中で、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどで加水分解するとカルボキシル基を有する化合物（IV）が得られ、このカルボキシル基を塩化チオニルなどで酸クロリドとするか、活性エステルとした後、アミン類と反応させカル

げられる。)

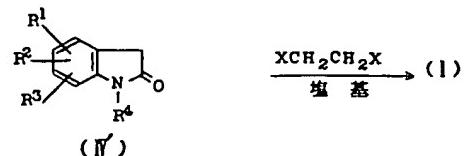
従つて上記方法によつて得た化合物(Ⅰ')を前述の置換基導入反応に付すことによつても本発明化合物(Ⅰ)を製造し得る。

また本発明化合物(Ⅰ)は下式(Ⅲ')または(Ⅳ')の原料化合物に上記a)またはb)の方法を適用することによつても製造し得る。

a')



b')

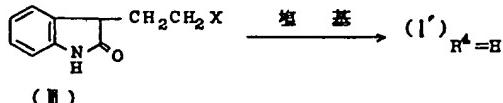


(式中、各記号は前記と同意義)

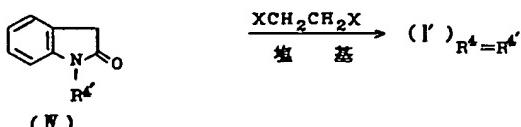
上記 a') および b') の方法によつて得られる化合物(1)もまた前述の置換基導入反応により他

特開昭57-102863(5)  
 バモイル基を有する化合物(I)を得ることもできる。  
 なお、前記式(I')の化合物は、文献[E.  
 Wenbert. et al., J.Org.Chem., 39,  
 1662(1974); D.E. Horning, et al.,  
 Canadian J. Chem., 49, 246(1971)]  
 記載の方法に従つて下式(II)または(IV)の化  
 合物からも製造することができる。

四)



n)



[式中、Xはハロゲン(例、塩素・臭素)を、R'はR<sup>n</sup>中の置換されていてもよいアルキル基を示す。塩基の例としてはNaH, CH<sub>3</sub>ONa, NaOHなどがある]

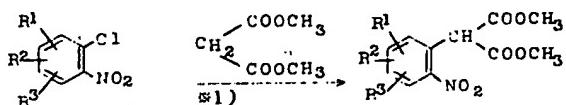
の置換基を有する化合物(1)へ変換することができる。

かくして製造された目的化合物(1)は通常の分離精製手段(例、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー)により反応混合物から単離精製することができる。また、化合物(1)はR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の置換分の種類に応じて適宜の塩とりわけ梁学的に許容される塩として単離してもよい。例えば、置換分がアミノ基、モノあるいはジアルキルアミノ基、モルホリノ基、ビペラジニル基などの場合酸付加塩(例、塩酸塩、臭化水素酸塩などの鉱酸塩、クエン酸塩、硝石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、硫酸塩などの有機酸塩)として、カルボキシル基の場合アルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩)として単離することもできる。かかる塩類や光学異性体等も本発明の範囲に包含されるものである。

本発明のスピロインドリノン化合物(1)およびその塩は新規化合物であり、心血管動物とりわけ哺乳動物に対して血圧降下作用、血小板凝集阻止

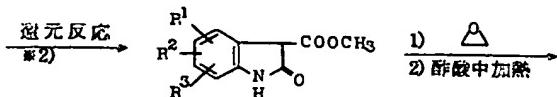
作用、消炎作用、鎮痛作用などを示し、たとえば高血圧症、血栓症、心臓病、脳梗塞などの疾患に対する予防、治療剤として有用である。本発明化合物は低毒性であり、かかる医薬として用いる場合、上記化合物(Ⅰ)をそのままもしくは自体公知の賦形剤等と共に錠剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐剤などの適宜の剤形として経口的または非経口的に安全に投与することができる。投与量は症状、投与ルート等によつても異なるが、たとえば高血圧症の患者に対する治療剤として経口投与する場合、化合物(Ⅰ)を1回量約1～10mg/kg体重程度、1日約1～3回程度投与するのが好都合である。

なお、本発明方法に使用される原料化合物(Ⅱ)は、たとえば下記の方法またはこれに準じて製造することができる。

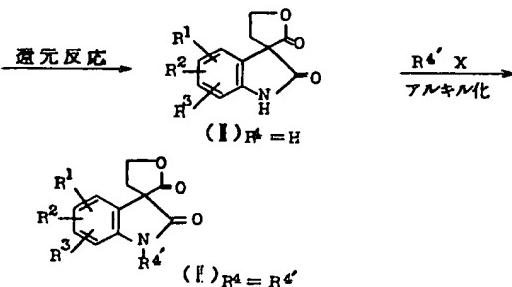
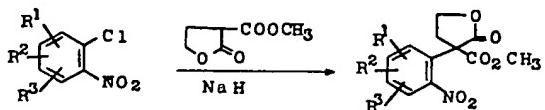
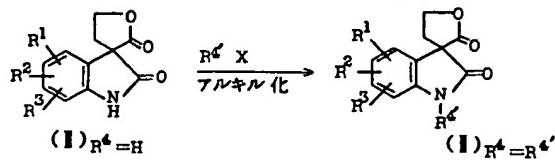


(\*) J. Bourdais and C. Mabieu, Comptes

rendus, 263, c. 84 (1966).



5 (\*2) : J. Bourdais and C. Mabieu, Comptes rendus, 264, c. 1074 (1967).



[式中、各記号は前記と同意義]

以下に本発明を試験例、参考例、実施例などによりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲がこれらに限定されるものではない。

#### 試験例

本発明化合物の薬理活性を高血圧自然発症ラットでの降圧作用およびウサギ血小板凝集阻止作用より検定した。

1) 高血圧自然発症ラットにおける降圧作用<sup>(\*)1</sup>  
収縮期血圧約190mmHgの雄性高血圧自然発症ラットを一群3匹として用いた。試験前はエサおよび水を自由に与えた。先づ、plethysmograph法により薬物投与前の血圧を測定し、引続いて对照群には10mg/kg体重の蒸留水を、薬物投与群には各試験化合物の30mg/kg体重の用数を上記蒸留水に懸濁して経口投与した。投与後1, 3および5時間目に血圧を測定した。効果の判定は薬物投与前の血圧に対する投与後の値の差の平均±標準誤差を求め、Student's t-test (paired)よりP<0.05を有意とした。結

果を表1に示す。

(\*)1) Y. Inada, K. Nishikawa, A. Nagaoaka, and S. Kikuchi, Arzneim.-Forsch., 27, 1663 (1977).

表1 血圧降下作用

化合物(Ⅰ) (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> ) (kg/kg)	Dose (kg/kg)	血圧降下作用 (mmHg)		
		1時間	3時間	5時間
5'-COCH <sub>3</sub>	30	-40±16	-63±9 <sup>*</sup>	-45±8 <sup>*</sup>
5'-SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	-52±5 <sup>**</sup>	-48±6 <sup>**</sup>	-49±5 <sup>**</sup>
5'-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	30	-26±12	-37±12	-34±4 <sup>*</sup>
5'-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub>	30	-38±3 <sup>***</sup>	-37±3 <sup>***</sup>	-37±4 <sup>***</sup>

Student's t-test (paired)

\* P < 0.05      \*\* P < 0.01

注) : 表に記載されていない箇所はHを示すものとする(以下同様)。

2) ウサギ血小板凝集抑制作用<sup>(\*)2</sup>

雄性ウサギ心臓より、3.15%クエン酸浴液

(血液9に対して1の割合)を含む注射液を用いて、直接採血した。次いで、空虚下1000 rpmで10分間遠心分離することにより多血小板血漿(PRP)を得た。試験化合物は先づ2.0 mMの濃度でDMSOに溶解し、これをTris-HCl buffer(5.0 mM, pH 7.5)で必要な濃度に希釈して用いた。PRP 250 μlに試験化合物2.5 μlを加え、最終濃度が0.83 mMのアラキドン酸(AA)または0.33 mMのアデノシンジホスファート(ADP)を2.5 μl加えて起る血小板凝集を凝集計(強化電極型)を用いて測定した。試験化合物の活性は、対照PRPにおけるAAおよびADPによる最大の光透過度の変化に対する抑制率(%)から求めた。結果を表2に示す。

\*2): G.V.R. Born, Nature, 194, 927(1962).

表2 血小板凝集阻止作用

化合物(I) (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> ) 5'-SCH <sub>3</sub>	濃度 (×10 <sup>-6</sup> M) 3	血小板凝集阻止作用 アラキドン酸凝集 ADP凝集 100	(抑制率 %) 56.4
5'-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3	76.3	40.8
5'-COCH <sub>3</sub>	3	100	76.3
5'-SOCH <sub>3</sub> , 6'-CH <sub>3</sub>	3	89.8	50.6

## 参考例1

メチル 6-メチル-2-オキソ(3H)インドール-3-カルボキシレート [J.Bourdais and C. Mahieu, Comptes rendus, 264, C, 1079(1967)] 5.0 gをメタノール200 mlに溶解し、ビペリジン4 mlとエチレンオキシド14.4 gを加え封管容器中30°Cで50時間かき混ぜる。反応液を減圧濃縮し得られる残留物に冰酢酸300 mlを加え80-90°Cで5時間かき混ぜる。反応

液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルから再結晶すると6'-メチル-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオンの無色針状品を得る。収量3.6.5 g。熔点151-152°C。

赤外線吸収スペクトル(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1775, 1730。

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値 C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45

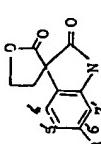
実測値 C, 66.59; H, 4.94; N, 6.51

## 参考例2-4

同様の方法によつて次の化合物を得る。

(以下余白)

化合物 R	分子式	元素分析値		
		C 上段 下段	H 計算値 実測値	N
CP <sub>3</sub>	177-179 C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	63.15 63.37	2.97 2.93	5.17 5.15
2	213-214 C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>3</sub>	55.59	3.39	5.89
3	213-214 C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>3</sub>	56.49	3.12	6.19
4	H C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	65.02 65.13	4.46 4.46	6.89 7.11



特開昭57-102863(9)

-2, 2' (1H)-ジオンの無色板状品を得る。

融点 285-286°C (分解)

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として

計算値 C, 59.99; H, 4.65; N, 10.77

実測値 C, 59.96; H, 4.60; N, 10.66

参考例 6

参考例 4 で得られた 4, 5-ジヒドロ[フラン-3 (2H), 3'-[3H]インドール]-2, 2' (1H)-ジオン 5.0g, 氷酢酸 3mL およびボリリン酸 5.0g の混合物を 80°C で 4 時間かき混ぜる。反応液を氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後浴媒を減圧下に留去し、得られる残渣物を酢酸エチルから再結晶すると 6'-アセチル-4, 5-ジヒドロスピロ[フラン-3 (2H), 3'-[3H]インドール]-2, 2' (1H)-ジオンの無色プリズム品を得る。収量 3.0g。融点 200-201°C。

元素分析値 C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として

計算値 C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71

実測値 C, 63.38; H, 4.58; N, 5.72

参考例 7-10

同様の方法で 4, 5-ジヒドロ[フラン-3 (2H), 3'-[3H]インドール]-2, 2' (1H)-ジオンを有機酸とボリリン酸で縮合させ次表の 5'-置換 4, 5-ジヒドロスピロ[フラン-3 (2H), 3'-[3H]インドール]-2, 2' (1H)-ジオンを得る。

(以下省略)

No.	化合物 (I) (置換基のみ表示)	融点 (°C)	分子式	元素分析値		N
				C	H	
7	6'-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	211-212	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	64.86	6.05	6.40
8	6'-COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	161-162	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>4</sub>	65.92	5.53	6.13
9	6'-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NHAc	287-289	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	66.93	4.43	7.69
10	6'-CO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	204-206	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	65.92	5.53	6.13
				66.02	5.66	6.21

(Ac はアセチル基を意味する)

特開昭57-102863(10)

を45-50℃で少しづつ加える。反応液をさらに1時間かき混ぜた後、氷水中に投入し析出物をろ取、水洗しあルから再結晶すると5'-メルカブト-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオン5.0gを得る。融点211-213℃。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>Sとして

計算値 C,56.16; H,3.87; N,5.95

実測値 C,56.98; H,3.85; N,5.89

参考例13

5'-メルカブト-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオン2.0gをアセトン30mlに溶解し、ヨウ化メチル2.5gおよび無水炭酸カリウム1.3gを加え室温で1時間かき混ぜる。無機物をろ去り、ろ液を減圧下に濃縮し、得られる残留物を酢酸エチルから再結晶すると5'-メチルチオ-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-

参考例11

4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオン5.0gを氷冷下クロロスルホン酸20ml中にかき混ぜながら少しづつ加える。50℃で2時間かき混ぜた後、氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗乾燥後酢酸エチル-ヘキサンから再結晶すると5'-クロロスルホニル-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオンの無色プリズム晶を得る。収量5.7g。融点190-192℃(分解点)。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>C<sub>1</sub>NO<sub>5</sub>Sとして

計算値 C,43.79; H,2.67; N,4.64

実測値 C,43.91; H,2.65; N,4.67

参考例12

5'-クロロスルホニル-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオン5.0gを冰酢酸30mlおよび濃塩酸10mlに溶解し、亜鉛末6.0g

-ジオンの無色針状晶を得る。収量1.3g。

融点205-207℃

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Sとして

計算値 C,57.82; H,4.45; N,5.62

実測値 C,57.88; H,4.38; N,5.62

参考例14

4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオン2.0gを冰酢酸20mlおよび濃塩酸6mlの混合液に溶解し、次亜塩素酸ナトリウム2.0gを水6mlに溶解した溶液を室温でかき混ぜながら滴下する。4時間かき混ぜた後氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると5',7'-ジクロロ-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオンの無色板状晶を得る。収量1.6g。融点235-236℃。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>C<sub>1</sub>NO<sub>3</sub>として

計算値 C,48.57; H,2.59; N,5.15

実測値 C,48.63; H,2.62; N,5.31

参考例15

4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオン5.0gを冰酢酸20mlおよび無水酢酸10mlの混合液に溶解し、発煙硝酸(D=1.52)1.6mlを30℃で滴下する。10時間かき混ぜた後、氷水中に反応液を投入し析出物をろ取、水洗後アセトンから再結晶すると7'-ニトロ-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオンの無色プリズム晶を得る。収量3.2g。融点220-222℃。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 C,53.23; H,3.25; N,11.29

実測値 C,53.39; H,3.24; N,11.42

参考例16

5'-アセチル-4,5-ジヒドロスピロ[フラン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオン0.5gをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、沸騰FE60S油浴水

33-57-102863 (1)

塩化ナトリウム 9.0 g を加え 30 分間かき混ぜる。ついでヨウ化メチル 0.5 g を加え、3 時間かき混ぜる。反応液を氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られる残留物にエチルエーテルを加え結晶化させ、粗結晶をろ取し、エチルエーテルで洗つた後エタノールから再結晶して 5'-アセチル-1'-メチル-4,5-ジヒドロスピロ(フラン-3(2H), 3'-(3H)インドール)-2,2'(1'H)-ジオンの淡黄色プリズム晶を得る。融点 149-150°C。

元素分析値  $C_{14}H_{13}NO_4$  として

計算值 C.64.86; H.5.05; N.5.40

寒測值 C.64.81; H.5.19; N.5.27

实施例 1

参考例1で得た6'-メチル-4,5-ジヒドロ  
メビロ(フラン-3(2H), 3'-(3H)イン  
ドール)-2,2'(1'H)-ジオン34gをN,  
N-ジメチルホルムアミド120mLに溶解し、臭  
化ナトリウム16gを加えて15時間加热延流す

る。反応液を氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると 6'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-〔3H〕インドール]-2'-(<sup>1</sup>H)-オンの無色プリズム品を得る。收量 1.9.2 g。融点 176-177°C。

核磁気共鳴スペクトル ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.43(4H).

2.27(3H, singlet), 6.6-6.9(3H).

赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1710.

1670.

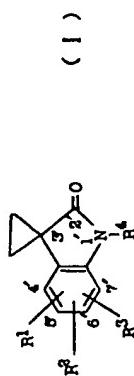
元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO として

計算值 C.76.27; H.6.40; N.8.09

实测值 C, 76.22; H, 6.14; N, 8.00

实施例 2 - 13

目的物に対応する原料化合物を実施例 1 と同様の脱炭酸反応に付すことによって、次表のスピロ〔シクロプロパン-1,3'-〔3H〕インドール〕-2'〔1'H〕-オングクを投る。



No.	化合物(1) R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> (記載していない置換 基は水素原子を示す)	融 点 (℃)	分子式	元素分析値		
				C	H	N
2	6'-CP <sub>3</sub>	260-	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO	58.15	3.56	6.17
3	6'-Cl	244-245	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClNO	58.27	3.41	6.07
4	6'-COCH <sub>3</sub>	228-229	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	71.62	5.51	6.96
				71.67	5.40	7.05

No.	化合物(1) $R^1 \cdot R^2, R^3, R^4$ (記載していない置換 基は水素原子を示す)	融点 (°C)	分子式	元素分析値			
				C	H	N	上段 計算値 実測値
6	$\delta' - \text{CO}C_2\text{H}_5$	189-190	$C_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	72.54	6.09	6.51	
6	$\delta' - \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	181-182	$C_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2$	72.27	6.26	6.59	
7	$\delta' - \text{CO} \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\    \\ \text{NHAc} \end{array}$	296-298	$C_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	73.34	6.59	6.11	
8	$\delta' - \text{SCH}_3$	190-191	$C_{11}\text{H}_{11}\text{NOS}$	72.98	6.89	6.20	
				71.24	6.03	8.76	
				71.05	5.16	8.51	
				64.36	5.40	6.82	
				64.18	5.47	6.77	

化合物(1) No.	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> (記載していない置換 基は水素原子を示す)	融点 (℃)	分子式	元素分析値		上段 実測値	下段 実測値
				C	H		
9	5',7'-Cl	222-223	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	52.66	3.09	6.14	
10	7'-NO <sub>2</sub>	235-237	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	52.54	2.99	6.42	
11	5'-CO-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	169-170	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	58.96	3.84	13.62	
12	6'-NHAc	276-276	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	73.34	6.59	6.11	
13	5'-COCH <sub>3</sub> , 1'-CH <sub>3</sub>	189-190	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	73.20	6.66	6.18	

オン(*mp* 186-187℃)を同様にクロルスルホン酸でクロロスルホニル化し5'-クロロスルホニルスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オンを得る。融点218-221℃(分解点)。

元素分析値 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして

計算値 C<sub>46.60</sub>; H<sub>3.13</sub>; N<sub>5.43</sub>

実測値 C<sub>46.85</sub>; H<sub>3.30</sub>; N<sub>5.45</sub>

#### 実施例16

5'-クロロスルホニル-6'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オン6.4gを冰酢酸40mlに溶解し、濃塩酸15mlを加え亜鉛末8.0gを40℃で少しずつかき混ぜながら加える。1時間かき混ぜた後、塩酸を含む氷水中に投入し、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると5'-メルカブト-6'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オンの無色アリズム品を得る。収量3.2g。融点179-181℃。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Sとして

#### 実施例14

6'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オン5.0gをクロルスルホン酸20g中にかき混ぜながら少しづつ加える。加え終つてから45-50℃で2時間かき混ぜた後氷水中に投入し、析出物を冰酢酸エチルから再結晶すると5'-クロロスルホニル-6'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オンの無色アリズム品を得る。収量6.5g。融点205-208℃(分解点)。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub>Sとして

計算値 C<sub>48.62</sub>; H<sub>3.71</sub>; N<sub>5.16</sub>

実測値 C<sub>48.66</sub>; H<sub>3.66</sub>; N<sub>5.26</sub>

#### 実施例15

4,5-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-3(2H),3'-(3H)インドール]-2,2'(1'H)-ジオンを実施例1と同様の方法で脱炭酸反応に付し、得られるスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-

計算値 C<sub>64.36</sub>; H<sub>5.40</sub>; N<sub>6.82</sub>

実測値 C<sub>64.54</sub>; H<sub>5.51</sub>; N<sub>6.84</sub>

#### 実施例17

実施例16と同様の方法で5'-クロロスルホニルスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オンから5'-メルカブトスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オンを花る。白色結晶、融点177-180℃。

元素分析値 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>Sとして

計算値 C<sub>62.80</sub>; H<sub>4.74</sub>; N<sub>7.32</sub>

実測値 C<sub>62.67</sub>; H<sub>4.84</sub>; N<sub>7.31</sub>

#### 実施例18

5'-メルカブト-6'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-(3H)インドール]-2'(1'H)-オン3.1gをアセトン30mlに溶解し、ヨウ化メチル3.0gおよび無水炭酸カリウム2.2gを加え、室温で1時間かき混ぜる。無機物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、残留物をエタノールから再結晶すると6'-メタル-5'-メチルチオス

ビロ(シクロプロパン-1,3'-[3H]インドール)-2'(1'H)-オノの無色板状品を得る、  
融点204℃。

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NOSとして

計算値 C.66.72; H.5.98; N.6.39

実測値 C.66.58; H.5.68; N.6.44

#### 実施例 19-21

実施例 18と同様の方法で次表の化合物を得る。

(以下余白)

No.	化合物(1) R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	融点 (℃)	元素分析値 上段 下段 C H N	分子式	元素分析値 上段 下段 C H N		
					計算値	実測値	計算値
19	5'-SOCH <sub>3</sub>	190-191	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NOS	64.36 64.18	5.40 6.47	6.82	6.77
20	5'-S-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	93-94	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NOS	67.98 68.09	6.93 6.90	6.66 6.78	6.78
21	5'-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	122-123	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	61.85 62.01	5.88 5.86	4.81	4.93

#### 実施例 22

6'-メチル-5'-メチルチオスピロ(シクロプロパン-1,3'-[3H]インドール)-2'(1'H)-オノ 1.0g を塩化メチレン 5.0 ml に溶解し、室温でかき混ぜながらニクロロ過安息香酸 2.3 g を少しづつ加える。2時間かき混ぜた後、有機層を炭酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥。後減圧下に溶媒を留去し、残留物をエタノールから再結晶すると 6'-メチル-5'-メチルスルホニルスピロ(シクロプロパン-1,3'-[3H]インドール)-2'(1'H)-オノの無色プリズム品を得る。融点 248-249℃。

収量 85%。

元素分析値 C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NOSとして

計算値 C.57.36; H.5.21; N.5.57

実測値 C.57.25; H.5.17; N.5.55

#### 実施例 23-25

実施例 22と同様の酸化反応により次表の化合物を得る。

No.	化合物(1) R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	融点 (℃)	元素分析値 上段 下段 C H N	分子式	元素分析値 上段 下段 C H N		
					計算値	実測値	計算値
23	5'-SOCH <sub>3</sub>	210-211	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NOS	.69.71 .69.45	6.01 6.04	6.33 6.25	6.82
24	5'-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	261-262	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NOS	55.68 55.76	4.67 4.74	5.90 5.86	5.66
25	5'-SOCH <sub>3</sub>	261-263	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NOS	61.25 61.07	5.57 5.62	5.95 5.96	5.78

## 実施例 26

メチル 2' ( 1' H ) - オキソスピロ [ シクロプロパン - 1 , 3' - ( 3 H ) インドール ] - 5' - チオブチレート 1.2 g を水酸化カリウム 0.4 g を含むメタノール溶液中で加水分解し、塩酸を含む氷水中にあけ、析出物をろ取、水洗後エタノールから再結晶すると、2' ( 1' H ) - オキソスピロ [ シクロプロパン - 1 , 3' - ( 3 H ) インドール ] - 5' - チオブチリック酸の無色プリズム晶を得る。融点 210 - 211 °C。収量 0.97 g。

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として

計算値 C, 60.64; H, 5.45; N, 5.05

実測値 C, 60.41; H, 5.47; N, 5.28

## 実施例 27

5' - クロロスルホニルスピロ [ シクロプロパン - 1 , 3' - ( 3 H ) インドール ] - 2' ( 1' H ) - オン 1.0 g をアセトニトリル 20 ml に溶解し、ビペリジン 1.0 g を含むアセトニトリル 30 ml の溶液中に滴下する。3時間かき混ぜ、析出物をろ去し、ろ液を減圧濃縮する。残留物をエタノールか

ら再結晶すると 5' - ビペリジンスルホニルスピロ [ シクロプロパン - 1 , 3' - ( 3 H ) インドール ] - 2' ( 1' H ) - オンの無色プリズム晶を得る。融点 285 - 287 °C ( 分解点 )。

元素分析値 C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S として

計算値 C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14

実測値 C, 58.86; H, 5.98; N, 9.13

## 実施例 28-29

実施例 27 と同様の方法で次表の化合物を得る。

( 以下余白 )

化合物 ( I ) R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	融点 ( °C )	分子式	元素分析値				
			上段 計算値	下段 実測値	C	H	N
28 5'-SO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	200-202	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	51.52 51.44	5.56 5.61	8.58 8.45		
29 5'-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	287-289 ( 分解点 )	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	50.46 50.28	4.23 4.17	11.76 11.83		

## 実施例 30

6' - トリフルオロメチルスピロ [ シクロプロパン - 1 , 3' - ( 3 H ) インドール ] - 2' ( 1' H ) - オン 1.0 g を N , N - ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、ヨウ化ローブロビル 2.0 g , 無水硫酸カリウム 1.5 g を加え、50 °C で 20 時間かき混ぜる。反応液を氷水中に投入し、エチルエーテルで抽出する。有機層を水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶液を減圧下に留去し、残留物を石油エーテルから再結晶すると 1' - ローブロビル - 6' - トリフルオロメチルスピロ [ シクロプロパン - 1 , 3' - ( 3 H ) インドール ] - 2' ( 1' H ) - オンの淡黄色板状晶を得る。融点 66-67 °C。

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO として

計算値 C, 62.45; H, 5.24; N, 5.20

実測値 C, 62.39; H, 5.15; N, 5.27

## 実施例 31-45

同様の方法で次表の化合物を得る。実施例 33 , 40 , 41 , 43 の化合物は同様の方法で得られたメチルエステル体を実施例 26 に準じて加水分

解して製造する。実施例4-4の化合物は実施例4-3で得た化合物を塩化チオニルで酸クロリドとした後、ビペラジンエタノールと処理して製造する。

(以下余白)

No.	化合物(1) R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	融点 (°C)	分子式	元素分析値		
				上段 計算値	下段 測定値	C H N
36	6'-CF <sub>3</sub> 1'-n-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	79-80	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO	63.60 6.69 4.94	63.75 6.67 5.12	
37	6'-CF <sub>3</sub> 1'-n-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	67-68	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO	64.63 6.10 4.71	64.94 6.09 4.80	
38	6'-COCH <sub>3</sub> 1'-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	208-210	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>3</sub>	68.55 6.16 5.71	68.26 6.32 6.44	
39	6'-Cl 1'-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	136-137	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub>	58.77 4.56 5.27	58.88 4.48 6.21	
40	6'-CH <sub>3</sub> 1'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	163-165	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	69.48 6.61 5.40	69.66 6.62 6.37	

No.	化合物(1) R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup>	融点 (°C)	分子式	元素分析値		
				上段 計算値	下段 測定値	C H N
31	6'-CF <sub>3</sub> 1'-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	127-128	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	57.56 4.46 6.16	57.50 4.36 6.36	
32	6'-CH <sub>3</sub> 1'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	64-65	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	72.70 7.41 6.06	72.58 7.36 6.86	
33	5'-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH 1'-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	126-127	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	60.87 6.31 4.18	60.73 6.38 4.07	
34	6'-CF <sub>3</sub> 1'-CH <sub>3</sub>	84-85	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO	69.76 4.12 6.81	69.88 4.17 6.77	
35	6'-CF <sub>3</sub> 1'-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87-88	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO	61.17 4.74 6.49	61.37 4.65 6.47	

## 実施例 46

$1'-(2,3-\text{エキシプロピル})-6'$ -メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オン 1.0 g, ピベリジン 1.0 g, 50 %メタノール 20 ml の混合物を 3 時間加熱還流する。反応液を減圧蒸留し得られる残留物をエーテルに溶解し、乾燥塩酸ガスを通じ析出物をろ取、エタノール-エーテルから再結晶すると  $1'-(2-\text{ヒドロキシ}-3-\text{ピベリジノアロビル})-6'$ -メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オン塩酸塩の無色プリズム品を得る。融点 140-142 °C。収量 0.7 g。

元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値 C, 70.91; H, 6.45; N, 6.89

実測値 C, 70.87; H, 6.41; N, 6.97

## 実施例 47

$5'$ -アセチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オン 0.8 g をエタノール 30 ml に溶解し、水素化ホウ素ナ

トリウム 0.1 g を加え 2 時間室温でかき混ぜる。

氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗乾燥後減圧下に溶媒を留去し残留物を酢酸エチルから再結晶すると  $5'$ - $(1-\text{ヒドロキシエチル})$  スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オンの無色プリズム品を得る。融点 163-164 °C。

元素分析値  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$  として

計算値 C, 70.91; H, 6.45; N, 6.89

実測値 C, 70.87; H, 6.41; N, 6.97

## 実施例 48

$1'$ -メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オン 1.0 g, プロモ酢酸 1.0 g およびボリリン酸の混合物を 80 °C で 8 時間かき混ぜる。反応物を氷水中に投入し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後溶媒を留去する。残留物を酢酸エチルから再結晶し  $5'$ -プロモアセチル- $1'$ -メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オンの無色プリズム品を得る。

融点 206-207 °C。

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2$  として

計算値 C, 53.08; H, 4.11; N, 4.76

実測値 C, 53.39; H, 3.99; N, 4.76

## 実施例 49

$5'$ -プロモアセチル- $1'$ -メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オン 2.5 g をアセトン 30 ml に溶解し、20 %ナトリウム チオメチアート 3.5 g を滴下する。室温で 2 時間かき混ぜた後、無機物をろ去し、ろ液を減圧濃縮する。残留物をエタノールから再結晶し  $1'$ -メチル- $5'$ -メチルチオアセチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'( $1'\text{H}$ )-オンの淡黄色プリズム品を得る。融点 119-120 °C。

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  として

計算値 C, 64.34; H, 5.79; N, 5.36

実測値 C, 64.34; H, 5.63; N, 5.38

## 実施例 50

エチル 2-オキソ(3H)インドール-6-

カルボキシレート 1.2 g をジメチルホルムアミド 200 ml に溶解し、60 %水素化ナトリウム 8.0 g を加え、氷冷下かき混ぜながら 2-プロモ-1-クロロエタン 1.6 g を滴下する。後室温で 2 日間かき混ぜ氷水中に投入する。析出物をろ取し、水洗後エタノールから再結晶するとエチル 2-オキソ(1H)スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-6'-カルボキシレートの無色プリズム品を得る。融点 215 °C。

収量 5.0 g。

元素分析値  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  として

計算値 C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06

実測値 C, 67.32; H, 5.63; N, 6.05

## 実施例 51

エチル 2-オキソ(1H)スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-6'-カルボキシレート 0.7 g を水酸化ナトリウム 0.4 g を含むエタノール 1.5 ml に溶解し、3 時間加熱還流する。冷後析出物をろ取し、80 %エタノールから再結晶すると 2-オキソ(1H)スピロ[シ

クロブロバン-1,3'-〔3H〕インドール)-  
6'-カルボン酸ナトリウム塩の淡黄色アリズム品  
を得る。ト点300℃以上。収量0.6g。

元素分析値 C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>Na・H<sub>2</sub>Oとして

計算値 C,54.33; H,4.14; N,5.76

実測値 C,54.05; H,3.97; N,5.70

代理人 弁理士 松居祥二

